

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

平1-32210

⑤Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ②④公告 平成1年(1989)6月29日
 A 61 K 31/79 ADA 7431-4C
 9/08
 33/18 ADT 7431-4C
 47/00 3 3 6
 //(A 61 K 31/79 7431-4C 発明の数 1 (全5頁)
 31:70)

④発明の名称 安定な損傷皮膚修復用製剤

①特 願 昭61-206312

⑥公 開 昭63-10731

②出 願 昭61(1986)9月2日

③昭63(1988)1月18日

優先権主張 ②昭61(1986)3月12日③日本(JP)①特願 昭61-54507

⑦発 明 者 小 森 誠 一 富山県婦負郡婦中町分田284-3
 ⑦発 明 者 村 松 豊 二 郎 静岡県静岡市豊田1-4-43-39
 ⑦出 願 人 興 和 株 式 会 社 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
 ⑦出 願 人 テイカ製薬株式会社 富山県富山市荒川250番地
 ⑦代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名
 審 査 官 佐 伯 と も 子

1

⑦特許請求の範囲

1 糖50~90重量%、ポビドンヨード0.5~10重量%、水1~20重量%及び製剤のpHを3.5~6に調整する緩衝剤を含有する損傷皮膚修復用製剤。

2 糖50~90重量%、ポビドンヨード0.5~10重量%、水1~20重量%、多糖類又はその誘導体から選ばれる保形剤0.1~5重量%及び製剤のpHを3.5~6に調整する緩衝剤を含有する損傷皮膚修復用製剤。

発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、火傷、褥瘡、開放創等の損傷皮膚の修復に使用される安定な外用医薬製剤に関する。更に詳しくは、糖とポビドンヨード(ポリビニルピロリドン-ヨード錯体)を有効成分として含有する損傷皮膚修復用製剤に関する。

〔従来の技術〕

従来から、民間療法として、蜂蜜、糖蜜などの糖類が火傷、開放創の治療に用いられており、またこれら糖類は静菌作用及び肉芽増殖作用を有することも知られている。また、ポビドンヨードは殺菌剤として、世界各国において極めて一般的に使用されている薬剤である。

最近、ベタジン軟膏、ベタジン液、イソジンゲ

2

ル(明治製菓社製)等のポビドンヨード薬剤にグラニュー糖を混合して種々の損傷皮膚に塗布したところ、優れた皮膚修復効果が得られたことが報告されている〔R.A.Knutson et.al.; Southern Medical Journal, Vol74, No11, 1329-1335 (1981) 及び曾根清和ら;「病院薬学」Vol.10, No5, 315-322(1984)〕。

そして、特開昭55-141409号公報には、グラニュー糖20重量部、ベタジン軟膏5重量部及びベタジン溶液2重量部からなる組成物が開示されている。しかし、ベタジン軟膏及び溶液はPundun Frederick社によつて製造、販売されているポビドンヨード製剤であるが、本邦では販売されていないので、その成分の詳細は不明である。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、ポビドンヨード製剤と糖を混合して調製する上記組成物には次のような欠点があった。

① 市販のポビドンヨード製剤はポビドンヨードの含量が一定でないため、得られる組成物中の糖とポビドンヨードの比率が製造ロット毎に異なり、一定の品質のものを得ることが困難である。

② ポビドンヨード製剤と糖との混合物は粘度が

極めて高いので、均一に練合するのに特殊な装置を必要とすると共に、一回の大量生産が困難である。

- ③ 上記組成物は、室温で保存すると二層に分離したり、水アメ状となつたりすると共に、有効成分が分解して薬効が低下するので、冷暗所に保存しなければならないが、斯くしても数ヶ月後には有効成分が分解してしまうので、どうしても用時調製する必要があつた。

これらの欠点の中で、③の用時調製は極めて大きな問題であり、例えば上記練合装置、無菌操作施設、殺菌設備等を有する大病院でなければ調製できないと共に、患者は投与毎に通院しなければならないという欠点を免れなかつた。

従つて、簡単な操作で均一な組成の製剤を調製することができ、しかも長期間安定に保存できる製剤の提供が所望されていた。

〔問題点を解決するための手段〕

斯かる実状において、本発明者は鋭意研究を行った結果、ポビドンヨード製剤に替えてポビドンヨードを使用し、ポビドンヨード、糖類、水を一定の割合で配合すると共に、緩衝液を用いて特定のpHに調整することによつて、上記欠点を克服した安定な製剤が得られることを見出した。更にまた、本発明者は、これに保形剤として多糖類又はその誘導体を配合すると、長期間保存した場合にも相分離を起さない安定な製剤が得られることを見出した。

すなわち、本発明は、糖50~90重量%、ポビドンヨード0.5~10重量%、水1~20重量%及び製剤のpHを3.5~6に調整する緩衝剤を含有する損傷皮膚修復用製剤を提供するものである。

更に、本発明は、糖50~90重量%、ポビドンヨード0.5~10重量%、水1~20重量%、多糖類又はその誘導体から選ばれる保形剤0.1~5重量%及び製剤のpHを3.5~6に調整する緩衝液を含有する損傷皮膚修復用製剤を提供するものである。

本発明で使用される糖は、非還元糖であることが必要であり、例えばシュクロース、グルコース、デキストロース、蜂蜜、糖蜜等が挙げられるが、その中でも、一定した品質の組成物を得るために、日本薬局方に記載の白糖、精製白糖が特に好ましい。また、ポビドンヨードは日本薬局方外医薬品成分規格に記載のものが使用される。

糖の配合量は全組成の50~90重量%（以下、単に%で示す）、好ましくは60~80%であり、ポビドンヨードの配合量は殺菌力が発現される最低量の0.5%から10%である。水は1~20%、好ましくは1~15%配合される。

また、保形剤の多糖類又はその誘導体としては、例えばデキストリン、アラビアゴム、プルラン、コンドロイチン硫酸、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等が挙げられる。保形剤としては、これらの多糖類又はその誘導体が、当該製剤の安定性に特異的な効果を示し、一般に使用されている他の保形剤では十分な効果が得られないか、あるいは却つて安定性に悪影響を与える。斯かる保形剤は全組成の0.1~5%、特に0.1~3%配合するのが好ましい。

本発明製剤には、これらの必須成分のほかに、必要に応じて、通常使用されている賦形剤、ポビドンヨードの可溶化剤を配合することもできる。当該可溶化剤としては、例えばヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、グリセリン等が、また賦形剤としては、例えばポリエチレングリコール400, 1500, 4000, 6000、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール等のグリコール類；グリセリン、ポリグリセリン等のグリセリン類；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー等が挙げられる。

本発明製剤は上記成分を配合したのみでは有効成分の糖類及びポビドンヨードが不安定であり、pHの調整が必要である。すなわち、グラニュー糖80%、ポビドンヨード3%及び水17%からなる組成物を調製し、0.1Mリン酸ナトリウム-クエン酸緩衝液を用いて種々のpHに調整し、40℃で2週間保存したときの糖の残存率を高速液体クロマトグラフ法、またポビドンヨードの残存率を滴定法によつて測定した。その結果は第1図のとおりである。この実験から明らかなように、糖及びポビドンヨードが共に安定な領域はpH3.5~6の範囲である。

斯かるpHに調整することができる緩衝剤としては、例えば乳酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、フタル酸水素カリウム緩衝液等が挙げられる。

本発明製剤の製造法は特に制限されないが、例

えば、ポビドンヨード及びその可溶化剤を緩衝液に溶解し、これに別途調製した糖水溶液又はこれと保形剤の水溶液を加えて混和し、必要により賦形剤を添加して粘度を調整することにより製造される。

〔発明の効果〕

本発明製剤は製造が極めて簡単であると共に、長期間安定であるので、遮光容器に充填して実用に供することができる。

〔実施例〕

次に実施例を挙げて説明する。

実施例 1

- | | | |
|-----------------------------|---------|--|
| ① ポビドンヨード | 3 (重量部) | |
| ② 0.1M乳酸一乳酸ナトリウム緩衝液 (pH5.5) | 11 | |
| ③ ヨウ化カリウム | 0.9 | |
| ④ 精製白糖 | 70.7 | |
| ⑤ 1N水酸化ナトリウム液 | 1.2 | |
| ⑥ ポリエチレングリコール400 | 9 | |
| ⑦ ポリエチレングリコール6000 | 2.6 | |
| ⑧ ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール | 1 | |
| ⑨ グリセリン | 0.6 | |

②に①及び③を溶解した溶液に、⑤及び④を加えて混和し、別途調製した⑥、⑦、⑧及び⑨の混合物を徐々に加えて練合して均一の組成物とする。

試験例 1

実施例 1 で調製した本発明品及び従来品の院内処方 I (「月刊薬事」25巻、7号、97頁、1983)、院内処方 II (「月刊薬事」25巻、5号、129頁、1983) を60°Cに加熱し、pHの変動、有効ヨウ素及び糖の残存率を測定した。その結果を第1～3表に示す。

院内処方 I

グラニュー糖	72.4(%)
イソジンゲル	21.0
イソジン液	6.6

院内処方 II

グラニュー糖	57.1(%)
単シロップ	17.2
イソジンゲル	25.7

第 1 表 (pH)

	本発明品	院内処方 I	院内処方 II
イニシャル	5.14	4.20	4.12
3日後	4.27	3.57	2.78
6日後	4.18	2.68	2.53
9日後	4.16	2.67	2.68

第2表 (有効ヨウ素)

(%)

	本発明品	院内処方 I	院内処方 II
イニシャル	100	100	100
3日後	94.6	96.9	61.0
6日後	93.4	30.1	0
9日後	91.4	0	0

第 3 表 (糖)

(%)

	本発明品	院内処方 I	院内処方 II
イニシャル	100	100	100
3日後	100.7	91.5	40.8
6日後	98.5	25.2	5.5
9日後	97.7	5.5	0

実施例 2

次の組成からなる製剤を実施例 1 と同様にして

調製した。

- | | |
|--------------------------|---------|
| ポビドンヨード | 3 (重量部) |
| 0.1Mクエン酸緩衝液 (pH5.3) | 11 |
| ヨウ化カリウム | 0.9 |
| 精製白糖 | 65 |
| 1N一水酸化ナトリウム | 1 |
| ポリエチレングリコール400 | 8 |
| ポリエチレングリコール1500 | 7.3 |
| ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール | 2.8 |

グリセリン

1

実施例 3

- ① ポビドンヨード 3 (重量部)
- ② 0.05Mクエン酸緩衝液 (pH5.3) 8.9
- ③ ヨウ化カリウム 0.7
- ④ 精製白糖 70
- ⑤ 保形剤 0.5
- ⑥ 1N-水酸化ナトリウム 0.8
- ⑦ ポリエチレングリコール400 14
- ⑧ ポリオキシエチレンポリオキシプロピレング
リコール 10 1.1
- ⑨ グリセリン 1.0

②に①及び③を溶解した溶液に、⑥及び④を加えて混和し、別途調製した⑤、⑦、⑧及び⑨の混合物を徐々に加えて練合して均一の製剤とする。

試験例 2

実施例3で調製した製剤を40°Cで3ヶ月保存した後の有効ヨウ素及び糖の残存率を測定すると共に、保形性を観察した。その結果を第4表に示す。

第 4 表

保 形 剤		有効ヨウ素残存率 (%)	糖残存率 (%)	保形性 (外観)
本 発 明 方 法	プルラン	92	98	不変
	デキストリン	86	98	//
	アラビアゴム	87	100	//
	コンドロイチン硫酸ナトリウム	82	100	//
	メチルセルロース	82	97	//
	カルボキシメチルセルロースナトリウム	85	98	//

保 形 剤		有効ヨウ素残存率 (%)	糖残存率 (%)	保形性 (外観)
比 較 方 法	アビセル	81	97	//
	アルブミン	60	80	//
	カゼインナトリウム	55	80	//
	ゼラチン	65	90	//
	ポリアクリル酸ナトリウム	48	96	ゴム状

実施例 4

- ① ポビドンヨード 3 (重量部)
- ② 0.1M乳酸-乳酸ナトリウム緩衝液 (pH5.5) 11.0
- ③ ヨウ化カリウム 0.9
- ④ 精製白糖 70.7
- ⑤ ブルラン 0.6
- ⑥ 1N水酸化ナトリウム液 1.2
- ⑦ ポリエチレングリコール400 9
- ⑧ ポリエチレングリコール6000 2
- ⑨ ポリオキシエチレンポリオキシプロピレング
リコール 1
- ⑩ グリセリン 0.6

②に①及び③を溶解した溶液に、⑥及び④を加えて混和し、別途調製した⑤、⑦、⑧、⑨及び⑩の混合物を徐々に加えて練合して均一の製剤とする。

図面の簡単な説明

第1図はポビドンヨードと糖の水溶液の安定性とpHとの関係を示す図である。

第1図

